Contribution a l'étude de l'action antagoniste de la Diiodotyrosine vis-a-vis de la Thyroxine

Par Paul Roth.

Définition. — La 3,5 d-l diiodotyrosine est un des deux produits de la dissociation hydrolytique de la substance thyroïdienne. D'après Harington et Randall, elle constituerait la fraction iodée soluble dans les acides, alors que la thyroxine en représenterait la fraction soluble dans les alcalis. Ces deux auteurs, en partant de 250 grammes de thyroïde sèche, ont retiré 300 mmgr. de thyroxine et 225 mmgr. de diiodotyrosine, avec une perte de 73 % d'iode au cours des manipulations, perte due à la labilité de la diiodotyrosine et de la thyroxine.

Ces deux substances seraient contenues dans la thyroglobuline qui, pour Oswald, serait la véritable hormone, car seule cette substance a une action sur le système neuro-végétatif du chien, pouvoir que ne possèdent ni la diiodotyrosine, ni la thyroxine.

Pour Oswald, Barger, Harington, la diiodotyrosine, très labile, se transformerait en thyroxine.

Historique. — C'est Abelin, en 1920 et 1921 qui a constaté, le premier, que la diiodotyrosine avait, comme la thyroxine, une action sur la métamorphose des Batraciens et, en 1922, Abderhalden et Schiffmann précisaient que c'était la 3,5 d-l diiodotyrosine qui agissait sur la métamorphose des têtards de grenouille à peu près comme la substance thyroïdienne elle-même et les produits de sa dissociation hydrolytique, et non la 2,5 d-l diiodotyrosine dont l'effet était beaucoup plus tardif. Cinq ans plus tard, Abderhalden et Hartmann constataient que l'action de la diiodotyrosine était plus faible que celle de la thyroxine avec le même matériel. Cette opinion a été confirmée depuis par Canizanelli et Rapport, puis par Simonnet qui affirme que, dans le cas de la métamorphose des têtards, les doses de diiodotyrosine devaient être 100 fois plus élevées que les doses de thyroxine pour produire les mêmes effets, (comme on le verra plus loin, j'ai moi-même obtenu des résultats à peu près semblables). Enfin, d'après

Jensen, la diiodotyrosine n'aurait aucune influence sur la métamorphose de l'Axolotl.

Les travaux d'Abelin, d'Abderhalden et de son école, suscitèrent de nombreuses recherches, surtout quand on songea à utiliser la diiodotyrosine comme agent thérapeutique dans le traitement des hyperthyréoses, recherches dont voici les principales :

Tout d'abord celles d'Abelin lui-même, qu'il reprit en 1931 et desquelles il conclut à l'utilité de la diiodotyrosine dans la thérapeutique des hyperthyréoses. En 1936 il obtint, en ne poussant pas à fond l'hydrolyse des tissus du corps thyroïde, en même temps que de la thyroxine, une autre substance iodée sous une forme peptonée, capable d'amener le rétablissement d'un animal hyperthyroïdisé. Dans plusieurs séries d'expériences faites sur des Rats, il obtint des rémissions nettes dans la plupart des cas, en leur administrant, après hyperthyroïdisation préalable, de cette substance qu'il prénomme : diiodotyrosine thyréopeptonée. De plus, il constata, fait important ainsi qu'on le verra plus loin, que l'iode inorganique, sous la forme d'une solution de Lugol, non seulement n'amena aucune amélioration dans l'état des animaux, mais l'aggrava et causa même la mort de l'un d'eux. Cet auteur donne peu de précisions sur la nature exacte de cette nouvelle substance, elle contiendrait (par suite de l'hydrolyse imparfaite) plus de diiodotyrosine que de thyroxine, ou encore de la diiodotyrosine contenue dans une thyroglobuline imparfaitement dissociée.

Elmer, lui, ne trouve aucune différence entre l'action de la diiodotyrosine et celle de l'Iodure de Potassium sur les corps thyroïdes de Cobayes ayant reçu des injections de thyréostimuline, Foster confirme et Kommerell nie toute action antagoniste de la diiodotyrosine vis-à-vis de la thyroxine, mais comme cet auteur avait administré la diiodotyrosine « *per os* » et la thyroxine en *injections* (méthode qui, d'après Terroine et Bonnet fait rendre à cette substance son maximum d'effet) cette erreur me dispense de tenir compte de ses conclusions.

Delcourt-Bernard cherche à montrer que l'Iodure de Potassium est un agent hérapeutique supérieur à la diiodotyrosine dans le traitement des hyperthyréoses. Il critique l'école Allemande qui attribue à la diiodotyrosine une action supérieure à l'Iode inorganique et qui considère cette substance comme un agent actif et précieux entre tous et il se rapproche, bien qu'il s'en défende, de l'école Américaine qui, tout en en reconnaissant l'action sédative de la diiodotyrosine sur les hyperthyréoses, ne lui accorde qu'une valeur thérapeutique uniquement liée à l'Iode qu'elle contient. Pour lui l'Iode, sous forme de composé inorganique (Lugol) a une action supérieure à celle de la diiodotyrosine, composé organique iodé.

Cependant Uhlenhuth avait montré (1922) que, si une dose d'iodothyrine correspondant à 0 mmgr. 03 d'iode par litre déterminait la mise en train de la métamorphose de l'Axololt 13 jours après le début de l'expérience, des doses 33 à 86 fois plus fortes d'Iode inorganique restaient sans effet, et cet auteur concluait « que ce n'était pas l'Iode inorganique tel quel qui constituait le principe actif de l'hormone thyroïdienne ».

Gaddum, en 1927, montrait que l'Iodure de Potassium n'a qu'une action temporaire sur les têtards ; plongés dans une solution d'IK, ces animaux absorbaient une grande quantité d'Iode, mais cet Iode était rapidement excrété et Demole, en 1931, constatait que l'action de la diiodotyrosine sur la métamorphose des têtards était égale à celle de la thyroxine, mais à condition que ces deux substances aient une teneur égale en Iode, l'Iodure de Potassium *étant inopérant,* ainsi que la molécule de thyroxine dépourvue d'Iode (désiodo-tyrosine ou tyronine).

Enfin Weil et Bernheim ont montré que des doses minimes de thyroxine produisaient des effets supérieurs à ceux produits par des doses d'Iodure de Potassium représentant plusieurs centigrammes d'Iode et que la diiodotyrosine paraît agir de façon intermédiaire. De plus, à l'examen histologique, ils constatèrent que l'Iode inorganique produit, dans le corps thyroïde des Cobayes, des lésions dégénératives de l'épithélium vasculaire, que la thyroxine et la diiodotyrosine entraînent à un bien moindre degré (de pareilles lésions ont été vues par Uhlenhuth dans le tissu thyroïdien des Salamomdres) et ces Auteurs concluent : que l'action de l'Iode est « d'autant plus sensible qu'il entre dans une molécule plus voisine de l'hormone élaborée par la glande ».

Comme on le voit, on se trouve en présence de deux tendances nettement opposées et il est à remarquer que les Auteurs qui estiment égaux les effets de l'Iodure de Potassium et de la diiodotyrosine n'ont pas opéré sur des larves de Batraciens, « test exquisément spécifique » a écrit Pende.

C'est en fonction de ce test que j'ai repris cette question, en prenant comme matériel d'expérience des têtards de : *Rana agilis, Rana temporaria* et *Alytes obstétricans.*

Technique. — Sauf pour les Alytes que j'ai dû me procurer dans le commerce, les animaux provenaient d'une même ponte, étaient choisis d'une longueur égale et aussi semblables que possible, ainsi qu'il est de règle dans ces sortes d'expériences.

Les solutions de thyroxine et de diiodotyrosine (provenant des Etabl^{ts} Hoffmann-Laroche) furent établies de manière à ce que leur teneur en Iode fut égale dans leurs dilutions de même titre.

Pour les têtards de *Rana temporaria* et de *Rana agilis,* ces subs-

tances furent mélangées au milieu, ainsi que pour les Alytes dans trois séries d'expériences et injectées dans une 4e série.

Les animaux furent nourris avec de la poudre de viande.

Les résultats furent évalués avec la méthode de mesure que j'emploie depuis 1937, et qui consiste à diviser la longueur du tronc des animaux métamorphosés par la longueur de leurs membres postérieurs. On obtient ainsi un coefficient qui s'élève d'autant plus au-dessus de l'unité, que l'effet du traitement a été plus marqué (coefficient allométrique). Le coefficient des témoinsé tant *toujours* au-dessous de l'unité (coefficient isométrique).

Ainsi que je l'ai montré, ce coefficient s'abaisse, pour une même dose, en fonction du développement des larves qui, à mesure qu'il s'avance, les rapproche de la métamorphose naturelle.

Résultats. — Une première constatation s'impose à la lecture des tableaux : c'est que les effets maxima de la diiodotyrosine ont été obtenus, sauf dans une seule série (Tableau no II, 2e ligne), avec des solutions de titre égal et de teneur en Iode égale aux solutions de thyroxine. Il y a même eu retour au coefficient isométrique pour deux animaux de la dernière série. (Tableau no II dernière ligne).

Donc, à part la discordance que je viens de signaler et qui peut tenir à une altération de la solution de diiodotyrosine, les résultats de toutes les autres séries concordent en ceci : *que si les doses de diiodotyrosine dix et surtout cent et mille fois plus fortes que les doses de thyroxine ne précipitent pas la vitesse des processus déterminés par cette dernière substance, elles ne les empêchent plus, ou elles les aggravent.*

Quant à l'action de la diiodotyrosine seule, elle est effectivement beaucoup moins puissante que celle de la thyroxine, même à teneur égale en Iode, contrairement aux conclusions que Demole a tiré de ses expériences. Elle n'a, en tous cas, que très peu d'influence sur la durée de la métamorphose, sauf aux doses élevées, et encore cette action n'est pas comparable aux doses correspondantes de thyroxine. Si, dans les conditions expérimentales relatées plus haut, elle inhibe, dans une certaine mesure, les effets de la thyroxine, cette inhibition ne porte pas sur la durée des processus. Il faut, pour obtenir des effets analogues à ceux produits par une solution de thyroxine au 10.000.000e, par exemple, *une dose mille fois plus élevée de diiodotyrosine.*

Conclusions. — Les résultats que j'ai obtenus me permettent de me ranger à l'opinion de ceux qui, comme Uhlenhuth, Gaddum, Abelin, Abderhalden, Demole, Weil et Bernheim, Van Zwehl, accordent à la diiodotyrosine, d'abord un pouvoir anta-

TABLEAU N° I

NOMS DES ESPÈCES	Stades de croissance au début de l'expérience [1]	Technique	Témoin		Diiodotyrosine				Thyroxine 10^{-8}		Thyroxine 10^{-8} + Diiodo :					
					10^{-7}		10^{-4}				10^{-8}		10^{-7}		10^{-6}	
			Temps en jours	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient
Rana agilis.........	C/D	Bain	8/15	*0,89*	25/34	*1.13*										
Rana temporaria.....	C	Bain	34/42	*0.92*	38/60	*1.04*	23	*2*	24/31	*1:17*	24/30	*1.06*	25/30	*1.21*	25/30	*1.15*
id.	D	Bain	12	*0.93*	20	*0,99*										
Alytes obstetricans ...	E	Injeet.	20	*0,83*	11	*0.86* [2]										

(1) Stades de Kollmann.
(2) Coefficient d'Isométrie. A ce stade de croissance avancé, la Diiodotyrosine n'a plus d'action.

TABLEAU N° II

Noms des Espèces	Stades de croissance au début de l'expérience [1]	Technique	Thyroxine 10^{-7}		Thyroxine 10^{-7} + Diiodotyrosine :											
					10^{-8}		10^{-7}		10^{-6}		10^{-5}		5×10^{-4}		10^{-4}	
			Temps en jours	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient	Temps	Coefficient
Rana agilis	C/D	Bain	6/8	*1.39*			6/9	*1.24*	6/8	*1.35*	6/8	*1.33*				
Rana temporaria	C	Bain	14/16	*1.83*			14/17	*1.75* [2]	14/17	*1.71* [2]	15/17	*1.77* [2]	14/16	*1.84*	17	*2.22*
id.	D	Bain	6/7	*1.25*	7/12	1.19	6/7	*1.08*	7	*1.20*	6	*1.27*				
id.	D	Bain	5	*1.23*	5	1.26	5	*1.05*								
Alytes obstetricans.....	C	Bain	30	*1.84*			33	*1.17*	31	*1.50*	28	*1.33*				
id.	C	Bain	35	*1.71*			34	*1.60*	35	*1.84*	31	*2.70*				
id.	D	Bain	23	*1.72*			23	*1.50*								
id.	E	Inject.	10	*1.27*			11	*0.86* [3]	11	*0.86* [3]	11	*1.20*				

NOTA : Les témoins ne s'étaient pas encore métamorphosés au terme des expériences.
1. Stades de Kollmann.
2. Seul cas où l'antagonisme n'ait pas diminué avec les doses croissantes de diiodotyrosine.
3. *Coefficient d'Isométrie.*

goniste spécifique vis-à-vis de la thyroxine, et ensuite une action très supérieure à celle de l'Iode inorganique, soit dans la métamorphose des Batraciens, soit dans le traitement des hyperthyréoses. L'Iodure de Potassium et le Lugol n'ont aucune influence sur la métamorphose des Amphibiens (Uhlenhuth, Gaddum, Demole). Quant à leur action sur les hyperthyréoses, elle a été prouvée (Dautrebande), mais les résultats obtenus peuvent être fonction de destructions opérées au sein de la glande, (Weil et Bernheim, Uhlenhuth), ce qui a généralement peu d'importance, le traitement n'étant, dans la plupart des cas, que préparatoire à l'intervention chirurgicale. L'efficience de la diiodotyrosine n'est pas, comme le veulent Elmer et Delcourt-Bernard, uniquement liée à la quantité d'Iode qu'elle contient, mais encore à sa qualité (Uhlenhuth) et je reproduis la citation de Weil et Bernheim que j'ai déjà insérée dans l'historique : « l'action de l'Iode est d'autant plus sensible qu'il entre dans une molécule plus voisine de l'hormone élaborée par la glande ».

Il me semble que cette question de l'efficience de la diiodotyrosine dans le traitement des hyperthyréoses a été mal posée et serait toute entière à reprendre. Quant à l'action antagoniste de cette substance dans la métamorphose des Batraciens provoquée par la thyroxine, je ne puis que constater actuellement que, *si la diiodotyrosine à dose et à teneur égales en Iode à la thyroxine*, a un pouvoir métamorphotique au moins 100 fois plus faible que celui de cette dernière substance, elle s'oppose, *dans les mêmes conditions* à ses effets, sans pouvoir fournir une explication plausible de ce phénomène.

BIBLIOGRAPHIE

Abderhalden (E.) und Schiffmann (O.). *Pfluger's Archiv*, 1922, t. 195, p. 167.

Id., *id.*, t. 198, p. 128.

Abderhalden (Emil). *Id.*, 1923, t. 201, p. 432.

Abderhalden (E.) und Hartmann (J.). *Id.*, 1927, t. 217, p. 531.

Abderhalden (E.) und Wertheimer (E.). *Id.*, 1928, t. 219, p. 588.

Abelin (J.). *Biochem. Zeitschr.*, 1920, t. 102, p. 58.

— *Id.*, 1921, t. 116, p. 138.

— *Id.*, 1923, t. 131, p. 161.

Abelin (J.) und Scheinfinkel (N.). *Id.*, 1923, t. 198, p. 151.

— *Id.*, 1931, t. 233, p. 483.

— *Id.*, 1936, t. 285, p. 160.

Barger (J.). *Bull. Soc. Chim. France*, 1930, t. 47, p. 1197.

Canizanelli (A.) and Rapport (D.). *Amer. Journ. Physiol.*, 1933, t. 103, p. 279.

Dautrebande (L.). Physiopathol. de la Thyroïde, Masson, 1931.

Delcourt-Bernard (E.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1932, t. 111, p. 155.
— *Id.*, 1933, t. 114, p. 1397.
Demole in Physiopathol. de la Thyroïde. (Dautrebande). Masson, 1931.
Elmer (A.-W.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1933, t. 114, p. 348.
— *Quart. Journ. of. exp. Physiol.*, 1934, t. 24, p. 95.
Foster (G.-L.). *Journ. of. Biol. chem.*, 1934, t. 104, p. 497.
Gaddum (J.-K.). *Journ. of. Physiol.*, 1927, t. 64, p. 246.
Harington (C.-R.) and Randall (S.-S.). *Biochem. Journ.*, 1929, t. 23, p. 373.
Kollmann (M.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1919, t. 82, p. 1009.
Kommerell (B.). *Arch. f. exp. Path. und. Pharm.*, 1932, t. 165, p. 169.
Oswald (A.). *Rev. Française d'Endocrinologie*, 1927, t. 5, p. 254.
Pende (N.). Les Régulations hormonales, 1937, p. 226.
Roth (P.). *C. R. Soc. Linnéenne* Lyon, 1937, n° 4, p. 53.
— *Bull. Muséum*, 1939, 2e série, t. 11, n° 1, p. 99.
Simonnet (H.). *Bull. Soc. chim. Biol.*, 1930, t. 12, p. 579.
Terroine (E.-F.) et Bonnet (R.). *Archiv. Int. de Physiol.*, 1937, t. 44, p. 265.
Uhlenhuth (E.). *Biological Bulletin*, 1922, t. 42, p. 143.
— *Transact. of the Americ. Assoc. for the Study of Goiter*, 1936.
Weil (R.) et Bernheim (C.). *C. R. Soc. de Biol.*, 1936, t. 121, p. 449.
Zwehl (Th. Van). *Archiv. für Entwicklungsmech*, 1926, t. 107, p. 456.

Laboratoire d'Ethologie des Animaux sauvages du Muséum.